

Rak trzonu macicy u kobiet po 70. roku życia. Ocena wczesnego ostrego odczynu popromiennego

Cancer of corpus uteri in women aged 70 and older. Evaluation of early post-radiation reactions

Karolina Helis, Hubert Urbańczyk

Zakład Radioterapii, Centrum Onkologii Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie, oddział w Gliwicach
kierownik Zakładu: prof. dr hab. n. med. Leszek Miszczyk

Przeгляд Menopauzalny 2011; 2: 123–127

Streszczenie

Wstęp: Rak trzonu macicy jest najczęstszym nowotworem złośliwym układu rozrodczego u kobiet. Leczeniem z wyboru przy rozpoznaniu raka endometrium pozostaje leczenie operacyjne. Uzupełniająca radioterapia jest stosowana zależnie od stopnia zaawansowania oraz rozpoznania histopatologicznego.

Cel pracy: Ocena wczesnego odczynu popromiennego u pacjentek powyżej 70. r.ż. chorych na raka trzonu macicy poddanych radykalnej radioterapii.

Materiał i metody: Badaniem objęto 94 chore z rozpoznaniem raka trzonu macicy w wieku od 70 do 85 lat (mediana 74 lata) poddanych radioterapii radykalnej w Centrum Onkologii Instytutu Marii Skłodowskiej-Curie, oddział w Gliwicach od 2008 r. do października 2010 r. U chorych oceniano wczesny ostry odczyn popromienny ze strony jelit, pęcherza moczowego oraz skóry przy użyciu skali EORTC/RTOG.

Wyniki: Analizując wyniki, stwierdzono, że istotnie częściej występował wczesny odczyn popromienny ze strony jelit (74,5%) w porównaniu z częstością występowania wczesnego odczynu skórno (24,5%) i odczynu ze strony pęcherza moczowego (15,96%; $p = 0,000$). Wśród odczynów ze strony jelit odczyn ciężki zaobserwowano u 6 (6,4%) pacjentek, a u 64 (68,1%) wystąpiły odczyny lekkie. U 4 pacjentek wystąpił ciężki odczyn popromienny w postaci porażennej niedrożności jelita. Nie zaobserwowano wczesnych odczynów ciężkich ze strony pęcherza moczowego u żadnej pacjentki, natomiast u 15 (15,96%) wystąpił odczyn w stopniu łagodnym (1. i 2.). U jednej chorej zaobserwowano ciężki odczyn skórny w postaci nasilonego rumienia, łuszczenia skóry na mokro oraz epiteliolizy. U 22 (23,4%) chorych zaobserwowano jedynie łagodny odczyn ze strony skóry. U 71 (75,5%) nie obserwowano odczynu popromiennego ze strony skóry.

Wnioski: Wyniki badań własnych i dane z piśmiennictwa wskazują, że radioterapia radykalna w leczeniu chorych na raka trzonu macicy w zaawansowanym wieku cechuje się nieznacznym zwiększeniem odsetka odczynów popromiennych, niemniej pozostaje dobrze tolerowaną i bezpieczną metodą leczenia.

Słowa kluczowe: rak trzonu macicy, radioterapia, ostry odczyn popromienny

Summary

Objectives: The objective of the study was to evaluate the tolerance of radical radiotherapy in patients with cancer of the corpus uteri, aged 70 years and older.

Materials and methods: The analysis is based on 94 patients with cancer of the corpus uteri. There were 94 women aged 70-85 years (median 74 years) treated using radical radiotherapy in the Department of Radiotherapy, Maria Skłodowska-Curie Memorial Cancer Centre and Institute of Oncology, Gliwice Branch in Poland during 2008 to October 2010. Acute treatment toxicity was assessed using the EORTC/RTOG scale. The skin reaction, the digestive system reaction and urinary tract reaction were analysed.

Results: The most frequent early acute post-radiation reaction was bowel reaction (74.5%) in comparison with skin (24.5%) and urinary bladder (15.96%) reactions. A severe bowel reaction, adynamic ileus, was observed in 4 patients. There were no severe reactions of the urinary bladder. Benign reactions of the bladder were observed in 15 patients (15.96%). Severe skin reactions in 1 (1.06%) patient and benign reaction in 22 (23.4%) were observed. In the majority of patients there were no skin reaction (75.5%).

Conclusion: Radical radiotherapy in senile patients with cancer of the corpus uteri is combined with higher frequency of early acute toxicity, but still remains a safe and well-tolerated method of treatment.

Key words: cancer of corpus uteri, radiotherapy, acute post-radiation reaction.

Adres do korespondencji:

Karolina Helis, Zakład Radioterapii, Centrum Onkologii Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie, ul. Wybrzeże Armii Krajowej 15, 44-100 Gliwice, tel. +48 32 278 80 01

Wstęp

Rak trzonu macicy jest najczęstszym nowotworem złośliwym układu rozrodczego u kobiet [1–3]. Zachorowalność na raka endometrium znacząco wzrasta w okresie pomenopauzalnym. W Polsce w 2008 r. w populacji ogólnej wynosiła ona 14,4/100 000, a wśród kobiet po 70. r.ż. – 66,3/100 000 [2].

Jednocześnie rak trzonu macicy to najlepiej rokujący nowotwór złośliwy narządów płciowych kobiety. W Polsce w 2008 r. umieralność na raka trzonu macicy wynosiła 2,4/100 000 w populacji ogólnej, a wśród kobiet po 70. r.ż. – 20,8/100 000 [2]. Przeżycie 5-letnie u chorych na ten nowotwór wynosi ok. 65% [4], a u większości pacjentek chorych na raka endometrium z niskim stopniem zaawansowania (I i II) całkowite 5-letnie przeżycie sięga 85% [5]. Leczeniem z wyboru przy rozpoznaniu raka endometrium pozostaje leczenie operacyjne. Wykonuje się usunięcie macicy z przydatkami lub poszerza zabieg o limfadenektomię – zależnie od stopnia zaawansowania nowotworu. Uzupełniająca radioterapia jest stosowana zależnie od stopnia zaawansowania oraz rozpoznania histopatologicznego [6, 7]. Adiuwantowa teleradioterapia (*external beam radiation therapy* – EBRT) stosowana we wczesnym stadium raka endo-

metrium poprawia kontrolę miejscową oraz przeżycie wolne od choroby, bez wpływu na przeżycie całkowite. Teleradioterapia jest związana z ostrymi i późnymi odczynami popromiennymi, szczególnie ze strony przewodu pokarmowego oraz układu moczowego [8]. Ostry odczyn popromienny po radioterapii na obszar miednicy, zazwyczaj łagodny, zwykle rozpoczyna się w przeciągu kilku tygodni od rozpoczęcia radioterapii i może trwać kilka tygodni po zakończeniu leczenia. Częste odczyny popromienne obejmują: luźne stolce, biegunkę, zapalenie pęcherza moczowego i osłabienie [6].

Cel pracy

Analiza wczesnych odczynów popromiennych u chorych leczonych z powodu raka trzonu macicy, otrzymujących samodzielną radioterapię lub leczenie skojarzone – operacyjne z uzupełniającą radioterapią.

Materiał i metody

Grupa badana

Badaniem objęto 94 chore z rozpoznaniem raka trzonu macicy w wieku 70–85 lat (mediana 74 lata) poddanych radioterapii radykalnej w Centrum Onkologii Instytutu Marii Skłodowskiej-Curie, oddział w Gliwicach od 2008 r. do października 2010 r. Kliniczną charakterystykę chorych przedstawiono w tabeli I.

Osiemdziesiąt sześć pacjentek (91,5%) było po leczeniu chirurgicznym, 8 pacjentek (8,5%) zdyskwalifikowano z leczenia operacyjnego ze względu na choroby współistniejące lub zaawansowanie miejscowe nowotworu. Wszystkie pacjentki otrzymały radykalną teleradioterapię (*external beam radiation therapy* – EBRT). Dwadzieścia sześć chorych (27,7%) otrzymało EBRT jako wyłączną metodę leczenia, a u 68 (72,3%) zastosowano radioterapię z wiązek zewnętrznych z *boostem* z brachyterapii.

Leczenie promieniami

Dziewięćdziesiąt cztery chore na raka trzonu macicy poddano EBRT. Chore napromieniano d_f 1,8–2 Gy do d_c 30,6–54 Gy (mediana 49,7 Gy) na obszar miednicy przy użyciu promieniowania fotonowego 20 MV. W obszarze zainteresowania (*planning target volume* – PTV) znajdowała się łoża pooperacyjna z odpowiednim marginesem, a w przypadkach nieoperowanych – cały narząd rodny. Stwierdzenie przerzutów w węzłach chłonnych okołoaortalnych lub w przypadku operacji prostego usunięcia macicy z przydatkami wymagało włączenia obszaru węzłów chłonnych okołoaortalnych do obszaru napromieniania u 20 (21,27%) chorych. Stosowano technikę dwóch pól naprzeciwległych u 89 (95%) pa-

Tab. I. Kliniczna charakterystyka chorych

Zmienne	Liczba chorych	Odsetek [%]
wiek chorych [lata]		
70–79	82	87,2
80–85	12	12,8
rozpoznanie mikroskopowe		
rak endometrioidalny	88	94
rak brodawkowato-surowiczny	6	6
zaawansowanie wg FIGO		
IA	0	0
IB	19	20,2
IC	38	41,49
II	1	1,06
IIA	7	7,45
IIB	7	7,45
III	2	2,13
IIIA	13	13,83
IIIB	2	2,13
IIIC	5	5,32
IV	0	0
skala Zubroda		
0.	74	78,72
1.	18	19,14
2.	2	2,13
3.	0	0
4.	0	0
wcześniej stosowane leczenie operacyjne	86	91,5
zastosowane leczenie promieniami		
wyłączna teleradioterapia	26	27,7
teleradioterapia + brachyterapia	68	72,3

FIGO – Międzynarodowa Federacja Ginekologii i Położnictwa (*International Federation of Gynecology and Obstetrics*).

cjentek lub technikę „box” u 5 (5%) chorych. Dokładny obszar napromieniany był wyznaczany na podstawie tomografii komputerowej (TK), wykonanej w pozycji terapeutycznej na użytek planowania leczenia.

Sześćdziesiąt osiem (72,3%) chorych dodatkowo otrzymało *boost* z brachyterapii, obejmujący bliźnię w szczycie pochwy, z wykorzystaniem techniki HDR (*high dynamic range*). Chore były leczone *df* 5 Gy do *dc* 5–40 Gy (mediana 20 Gy). Dawka była liczona 0,5 cm od powierzchni aplikatora. U jednej chorej leczenie przerwano po *df* 5 Gy z powodu reakcji alergicznej na aplikator. U jednej chorej zakończono brachyterapię na *df* 15 Gy z zaplanowanych 20 Gy z powodu wystąpienia odczynu popromiennego ze strony pęcherza moczowego.

Metodyka

U chorych oceniano ostry odczyn popromienny raz w tygodniu w trakcie leczenia promieniami. Analizowano występowanie wczesnych odczynów popromiennych ze strony przewodu pokarmowego, układu moczowego oraz skórne w polach napromienianych. Oceniono także występowanie dolegliwości bólowych. Przebieg radioterapii na potrzeby pracy retrospektywnie oceniono na podstawie dokumentacji medycznej. Na użytek realizacji celów pracy wykorzystano międzynarodową klasyfikację odczynów i powikłań popromiennych EORTC/RTOG. W dalszej ocenie odczyny 1. i 2. stopnia klasyfikowano jako odczyny łagodne, natomiast 3. i 4. – jako ciężkie. Wyniki analizowano statystycznie przy użyciu testów: testu χ^2 oraz dwustronnego testu Fishera.

Wyniki

Analizując wyniki, stwierdzono, że istotnie częściej występował wczesny odczyn popromienny ze strony jelit (74,5%) w porównaniu z częstością występowania wczesnego odczynu skórno (24,5%) i odczynu ze strony pęcherza moczowego (15,96%; $p = 0,000$). Wśród odczynów ze strony jelit odczyny ciężkie zaobserwowano u 6 (6,4%) pacjentek, a u 64 (68,1%) wystąpiły odczyny lekkie. U 4 pacjentek wystąpił ciężki odczyn popromienny w postaci porażennej niedrożności jelita. Nie zaobserwowano wczesnych odczynów ciężkich ze strony pęcherza moczowego u żadnej pacjentki, natomiast u 15 (15,96%) wystąpił odczyn w stopniu łagodnym (1. i 2.). U jednej chorej zaobserwowano ciężki odczyn skórny w postaci nasilonego rumienia, łuszczenia skóry na mokro oraz epiteliolizy. U 22 (23,4%) chorych zaobserwowano jedynie łagodny odczyn ze strony skóry. U większości chorych ($n = 71$; 75,5%) nie obserwowano odczynu popromiennego ze strony skóry. Obserwowano również dolegliwości bólowe, które wystąpiły u 6 chorych (6,38%). Cztery spośród analizowanych chorych skarżyły się na gorsze samopoczucie. U 26 (26,77%) wystąpiła leukopenia.

U 2 pacjentek (2,13%) zaobserwowano anemię. Wyniki oceny występowania ostrych odczynów popromiennych ujęto w tabelach: odczyny ze strony jelit – tabela II, odczyny pęcherza moczowego – tabela III, odczyny skórne – tabela IV.

Porównano częstość występowania ostrych odczynów popromiennych występujących u chorych operowanych i nieleczonych chirurgicznie. Wśród chorych nieoperowanych częściej występował wczesny odczyn popromienny ze strony jelit niż u chorych operowanych (87,5% vs 72,1%). Podobnie odczyny skórne w grupie nieoperowanej wystąpiły częściej niż w grupie operowanej (37,5% vs 23,26%). Nieznacznie częściej u chorych operowanych wystąpił odczyn ze strony pęcherza moczowego (15,1% vs 12,5%). Różnice okazały się jednak nieznaczne statystycznie, co najprawdopodobniej wynika z małej liczebności grupy nieoperowanych (8 chorych).

Analizowano również wystąpienie ostrych odczynów popromiennych w grupie chorych otrzymujących wyłącznie EBRT i chorych otrzymujących EBRT oraz *boost* z brachyterapii. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami otrzymującymi *boost* z brachyterapii a otrzymującymi wyłącznie EBRT w częstości występowania odczynów wczesnych ze strony jelita (72,05% vs 76,9%) oraz odczynów ze strony pęcherza moczowego (16,2% vs 11,54%), oraz odczynów skórnych (27,9% vs 15,4%).

Przeanalizowano także różnice występowania wczesnych odczynów popromiennych u chorych w wieku 70–79 lat oraz w grupie chorych w wieku 80–85 lat.

Tab. II. Odczyny popromienne wczesne w jelitach u chorych na raka trzonu macicy

Stopień odczynów	Liczba chorych	Odsetek [%]
brak (stopień 0.)	24	25,5
łagodne (stopień 1. i 2.)	64	68,1
ciężkie (stopień 3. i 4.)	6	6,4

Tab. III. Odczyny popromienne wczesne w pęcherzu moczowym u chorych na raka trzonu macicy

Stopień odczynów	Liczba chorych	Odsetek [%]
brak (stopień 0.)	79	84,04
łagodne (stopień 1. i 2.)	15	15,96
ciężkie (stopień 3. i 4.)	0	0

Tab. IV. Odczyny popromienne wczesne skórne u chorych na raka trzonu macicy

Stopień odczynów	Liczba chorych	Odsetek [%]
brak (stopień 0.)	71	75,5
łagodne (stopień 1. i 2.)	22	23,4
ciężkie (stopień 3. i 4.)	1	1,06

Zaobserwowano wystąpienie wczesnych ostrych odczynów ze strony jelit u chorych młodszych (73% vs 75%), u chorych starszych, ze strony pęcherza moczowego (14,8% vs 16,6%). Istotnie częściej wczesne ostre odczyny skórne występowały u chorych w wieku 70–79 lat (26,8% vs 0%) niż u chorych starszych, co można tłumaczyć niewielką liczbą chorych powyżej 80. r.ż. w badanej grupie.

Analizowano różnice pomiędzy częstością występowania odczynów wczesnych ze strony jelita, pęcherza moczowego oraz skóry u chorych w III stopniu zaawansowania (23,4%) i u pacjentek z niższym stopniem zaawansowania (76,6%). Zaobserwowano częstsze występowanie odczynów wczesnych ze strony jelita i chorych z większym zaawansowaniem choroby (77,2% vs 72,2%). Podobnie częstszy w tej grupie był ostry odczyn ze strony skóry (36,4% vs 20,8%). W grupie z mniejszym zaawansowaniem częściej wystąpił odczyn ze strony pęcherza moczowego (15,2% vs 9,09%).

Porównano też grupy pacjentek, u których napromieniano miednicę, z grupą chorych, u których napromieniano miednicę oraz węzły chłonne okołoaortalne. W uzyskanych wynikach zwraca uwagę większa częstość występowania odczynów popromiennych ze strony jelit (85% vs 70,7%), skóry (30% vs 21,6%) oraz częstsze występowanie leukopenii u chorych, u których napromieniano również węzły chłonne okołoaortalne. U chorych, u których napromieniano wyłącznie miednicę, częściej występował odczyn ze strony pęcherza moczowego (16,2% vs 10%).

Dyskusja

Nie ma przekonujących dowodów uzasadniających użycie adiuwantowej radioterapii u pacjentek z dobrym rokowaniem w raku trzonu macicy. Potwierdzono jednak, że adiuwantowa radioterapia obniża ryzyko wystąpienia wznowy miejscowej u pacjentek z wysokim ryzykiem, ale nie ma wpływu na przeżycie całkowite. Istnieją dowody, że chore z nieoperacyjnym rakiem endometrium i pacjentki ze wznową lokalną raka trzonu macicy mogą być leczone samodzielnie radioterapią z efektem leczącym [9].

W badanej grupie wszystkie pacjentki zostały poddane radioterapii. Mimo zaawansowanego wieku 91,5% z nich uprzednio poddano zabiegowi operacyjnemu. Nie stwierdzono zależności między wiekiem a leczeniem operacyjnym w badanej grupie. Kryterium wieku wydaje się mieć znaczenie jedynie w przypadku wystąpienia dolegliwości bólowych, częstszych u chorych w wieku 80 lat i starszych niż w grupie 70–79 lat (8,3% vs 6,1%). Nie stwierdzono również wpływu wykonanego zabiegu operacyjnego na późniejszą tolerancję leczenia.

Dotychczas nie opublikowano prac dotyczących odczynów popromiennych leczenia raka trzonu macicy u kobiet starszych.

Demkow podaje, że powikłania urologiczne po radioterapii z powodu ginekologicznych nowotworów występują u 10% chorych, w tym 2–3% to powikłania ze strony dróg moczowych [10].

W wykonanej analizie własnej w grupie pacjentek powyżej 70. r.ż. obserwowano ostry odczyn popromienny pęcherza moczowego u 15,96% chorych. Różnicę należy wiązać z wyższym wiekiem chorych we własnej grupie badanej.

W latach 1981–1986 Kucera i Weghaupt przeprowadzili badanie prospektywne na grupie 708 pacjentek z rozpoznaniem raka trzonu macicy. U chorych po leczeniu operacyjnym i radioterapii oceniano m.in.: odczyny popromienne oraz występowanie wznów miejscowych po leczeniu. Zaobserwowano wystąpienie zapalenia pęcherza moczowego u 4,6%, zapalenia odbytnicy u 5,2%, wystąpienie owrzodzeń w pochwie lub odbycie u 1,4% i przetok u 0,2% wśród wszystkich 708 pacjentek [3]. Biorąc pod uwagę, że odczyny ciężkie ze strony jelit stanowią w tej grupie 1,6% vs 6,4% w grupie badanej w prezentowanej pracy oraz różnice w wieku chorych, należy uznać powyższe wyniki za porównywalne.

Wśród chorych operowanych w badanej grupie własnej wczesny odczyn popromienny ze strony jelit wystąpił u 71,6%. Odczyny skórne obserwowano u 22,7%. Odczyn ze strony pęcherza moczowego – u 15,9%. W porównaniu z pracą Kucera i Weghaupta, uzyskano większe odsetki odczynów popromiennych ze strony jelit i pęcherza moczowego, co można wiązać z zaawansowanym wiekiem chorych.

Kan i wsp. w swoim badaniu przeanalizowali grupę ponad 1000 pacjentek z rozpoznaniem raka szyjki i trzonu macicy. Zaobserwowali kliniczne objawy wczesnego odczynu popromiennego ze strony pęcherza moczowego u 487 (44,3%) pacjentek – odczyn był wyraźny. Poważne uszkodzenia pojawiły się głównie u chorych z III stopniem zaawansowania i głównie u chorych z rozpoznaniem raka trzonu macicy. Zwrócono uwagę, że chorzy z popromiennym wczesnym odczynem ze strony pęcherza moczowego mają duże ryzyko rozwoju późnych odczynów popromiennych i wymagają uważnej kontroli [11].

W badanej grupie u 22 chorych w III stopniu zaawansowania obserwowano u 2 (9,1%) chorych ciężkie odczyny ze strony jelit, a u 1 (4,5%) – ciężki odczyn skórny. Nie obserwowano ciężkich powikłań ze strony pęcherza moczowego. Ciężkie odczyny popromienne ze strony pęcherza moczowego u chorych w III stopniu zaawansowania (9,1%) występowały rzadziej w porównaniu z chorymi w I i II stopniu zaawansowania (16,6%) w badanej grupie.

Wnioski

Wyniki badań własnych i dane z piśmiennictwa wskazują, że radioterapia radykalna w leczeniu cho-

rych na raka trzonu macicy w zaawansowanym wieku cechuje się nieznacznym zwiększeniem odsetka odczynów popromiennych, niemniej pozostaje dobrze tolerowaną i bezpieczną metodą leczenia.

Piśmiennictwo

1. Jesionek-Kupnicka D, Bieńkiewicz A. Rak trzonu macicy. W: Kordek R, Jassem J, Krzakowski M, Jeziorski A (red.). Onkologia. Podręcznik dla studentów i lekarzy. Medical Press, Gdańsk 2004; 160-1.
2. Krajowy Rejestr Nowotworów. <http://85.128.14.124/KRN/>.
3. Kucera H, Weghaupt K. [Postoperative irradiation of carcinoma of the corpus uteri using the iridium afterloading technic]. *Strahlenther Onkol* 1988; 164: 501-7.
4. Urbański K, Kornafel J, Budziński M. i wsp. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2009. Polska Unia Onkologii; 243. (publikacja internetowa: <http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/>).
5. Feddock J, Kudrimoti M, Randall M. No cookie-cutter oncology: individualized treatment approaches for women with corpus endometrial cancer. *Expert Rev of Anticancer Ther* 2010; 10: 1087-100.
6. Anderson P, Kanski A. Non-cervical gynecologic malignancies. In: Hafty BG, Wilson LD (eds). *Handbook of Radiation Oncology*. Jones and Bartlett Publishers, Boston 2009; 605-12.
7. Münstedt K, Grant P, Woenckhaus J, et al. Cancer of the endometrium: current aspects of diagnostics and treatment. *World J Surg Oncol* 2004; 2: 24.
8. Cardenes HR, Look K, Michael H, Cerezo L. Endometrium. In: Halperin EC, Perez CA, Brady LW (eds). *Principles and Practice of Radiation Oncology*. 4th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2004; 1916-33.
9. Einhorn N, Tropé C, Ridderheim M, et al. A systematic overview of radiation therapy effects in uterine cancer (corpus uteri). *Acta Oncol* 2003; 42: 557-61.
10. Demkow T. Popromienne powikłania urologiczne u kobiet. *Nowa Medycyna* 2000; 5.
11. Kan IaD, Zverev MP, Dvorkina Slu. [Prevention and treatment of early radiation reactions of the urinary bladder in patients with cancer of the cervix and corpus uteri]. *Vopr Onkol* 1988; 34: 713-7.